

## BAB 2

### TINJAUAN PUSTAKA

#### 2.1 Ketepeng Cina (*Cassia alata*)

Ketepeng cina berasal dari daerah tropik Amerika dan biasanya hidup pada dataran rendah sampai pegunungan dengan ketinggian 1.400 meter di atas permukaan laut. Tumbuhan ketepeng cina termasuk tumbuhan dikotil yang mempunyai sistem perakaran tunggang, yaitu memperlihatkan akar yang bercabang-cabang menjadi akar yang lebih kecil dan berbentuk kerucut panjang yang terus tumbuh lurus ke arah bawah. (Gabriela, 2013)

Taksonomi tanaman Ketepeng cina diklasifikasikan sebagai berikut :

Kingdom : *Plantae*  
Divisi : *Angiospermae*  
Kelas : *Dicotyledoneae*  
Ordo : *Rosales*  
Famili : *Fabaceae*  
Genus : *Cassia*  
Spesies : *Cassia alata*



Gambar 2.1. Tumbuhan Ketepeng Cina (*Cassia alata*) (Josse, 2009)

### 2.1.1 Morfologi Ketepeng Cina (*Cassia alata*)

Tumbuhan ketepeng cina merupakan tumbuhan berkayu dengan ketinggian  $\pm 3$  meter, bentuk batang bulat dan mempunyai sistem percabangan simpodial. Ketepeng cina termasuk tumbuhan dikotil yang mempunyai sistem perakaran tunggang, yaitu memperlihatkan akar yang bercabang-cabang menjadi akar yang lebih kecil dan berbentuk kerucut panjang yang terus tumbuh lurus ke arah bawah. Sistem perakaran tunggang ini umumnya berfungsi untuk memperluas bidang penyerapan dan memperkuat tegaknya batang. Jika dilihat dari batangnya, tumbuhan ketepeng cina bentuk bunga dan daun ketepeng cina berbentuk jorong sampai bulat telur sungsgang, merupakan daun majemuk menyirip genap yang berpasangpasangan sebanyak 5 – 12 baris, mempunyai anak daun yang kaku dengan panjang 5 – 15 cm, lebar 2,5 – 9 cm, ujung daunnya tumpul dengan pangkal daun runcing serta tepi daun rata. Pertulangan daunnya menyirip dengan tangkai anak daun yang pendek dengan panjang  $\pm 2$  cm dan berwarna hijau. Bunga ketepeng cina merupakan bunga majemuk yang tersusun dalam tandan bertangkai panjang dan tegak yang terletak di ujung-ujung cabangnya dengan mahkota bunganya yang berwarna kuning terang. Buah Ketepeng cina (*Cassia alata*) berupa polong-polongan yang gepeng panjang persegi empat dengan panjang  $\pm 18$  cm dan lebar  $\pm 2,5$  cm berwarna hitam. (Gabriela, 2013)

Di samping itu, buah Ketepeng cina juga mempunyai sayap pada kedua sisinya dengan panjang 10 – 20 mm dan lebar 12 – 15 mm. Jika buah tersebut masak, maka pada kedua sisinya akan membuka atau pecah sehingga biji yang terdapat di dalam polong akan terlempar keluar. Biji yang dimiliki ketepeng cina (*Cassia alata*) berbentuk segitiga lancip dan berbentuk pipih yang berjumlah 50 – 70 biji pada setiap polongnya. (Gabriela, 2013)

#### 2.1.2 Kandungan daun Ketepeng cina (*Cassia alata*)

Kandungan kimia yang terkandung dalam daun ketepeng cina adalah flavonoid, saponin, tanin, alkaloid dan senyawa antrakuinon. Flavonoid yang terdapat pada ekstrak daun ketepeng cina dinyatakan sebagai kuersetin. Kandungan flavonoid terdapat pada daun ketepeng cina dengan konsentrasi 50% yaitu 26.8633 mg/mL. (Lumbessy, 2013)

Tabel 2.1. Kandungan fitokimia daun ketepeng cina (mg/ml)

<b>Alkaloids</b>	<b>Flavonoids</b>	<b>Saponin</b>	<b>Tannin</b>	<b>Phenol</b>	<b>Oxalate</b>	<b>Phytate</b>
1.14±	0.36±	1.14±	0.34±	0.28±	0.26±	0.34±
0.12	0.02	0.12	0.02	0.01	0.02	0.02

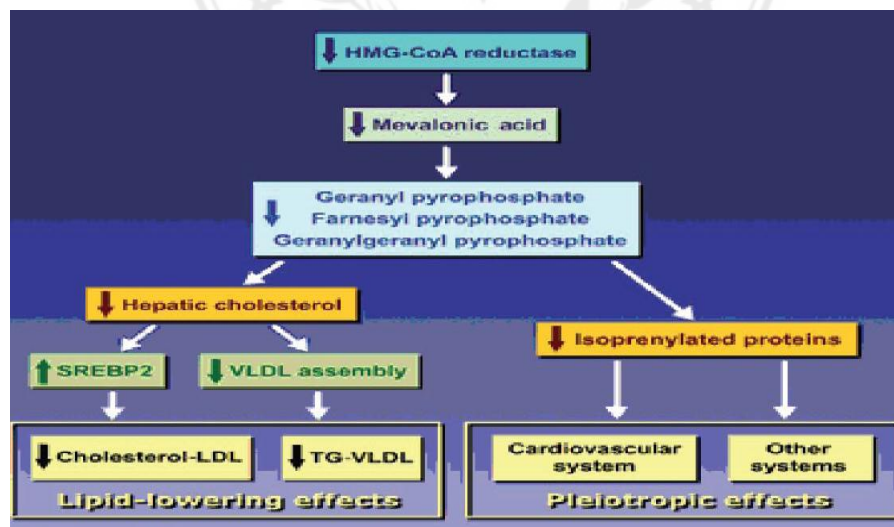
(Chisom et al, 2013)

#### 2.1.3 Flavonoid, Saponin, Tanin

Flavonoid sebagai senyawa yang dapat mereduksi trigliserida dan meningkatkan HDL. Flavonoid juga dikatakan mampu menaikkan densitas dari reseptor LDL di liver dan mengikat apolipoprotein B (Gabriela, 2013). Selain itu, menurut studi yang dilakukan bahwa

flavonoid bekerja menurunkan kadar kolesterol dari dalam darah dengan menghambat kerja enzim 3metilglutaril koenzim A reduktase (HMG Co-A reduktase) (Sekhon,2012). Flavonoid juga dapat menurunkan penyerapan kolesterol dan asam empedu sertadapat meningkatkan aktivitas reseptor kolesterol LDL (Dwi susilo,2008).

Flavonoid dapat mengurangi kadar kolesterol darah pada mencit yang mengalami hiperlipidemia dan mengurangi oksidasi kolesterol LDL yang memiliki peranan penting dalam proses atherogenesis. Flavonoid sebagai inhibitor kompetitif berikatan dengan HMG-CoA reduktase yang membuat asam melanovat (senyawa biosintesis kolesterol) tidak akan terbentuk sehingga pembentukan kolesterol dalam hati menjadi terhambat. (Sekhon, 2012)



Gambar 2.2 Mekanisme Flavonoid(Silvestre, 2011)

Flavonoid bekerja dalam menghambat enzim HMG-CoA Reductase sehingga menurunkan sintesis kolesterol dari dalam tubuh (Alegret,

M., Silvestre, J.S. 2011). Quercetin merupakan flavanoid yang banyak terdapat di alam. Quercetin, sebagai anti oksidan dipercaya dapat melindungi tubuh dari beberapa penyakit degeneratif, dengan mencegah peroksidasi lemak . Quercetin memperlihatkan kemampuan mencegah oksidasi LDL dengan cara menangkap radikal bebas dan menghelat ion logam transisi (Sudiarto et al, 2013)

Saponin dapat berikatan dengan asam empedu dan kolesterol membentuk misel yang juga tidak dapat diserap oleh usus. Sedangkan tannin di dalam tubuh akan berikatan dengan protein tubuh dan akan melapisi dinding usus, sehingga penyerapan lemak terhambat. (Arief, 2012)

## **2.2 Pembuluh Darah**

### **2.2.1. Struktur umum pembuluh darah**

Struktur dan komposisi umum dari pembuluh darah hampir sama pada seluruh sistem kardiovaskular. Komposisi dari dinding pembuluh darah adalah *extracellular matrix* (ECM) yang mempunyai kandungan elastin, kolagen, *glycosaminoglycans*. Dinding pembuluh darah terdiri atas tiga bagian yaitu tunika intima, tunika media, dan tunika adventisia. Batas antara tunika intima dan tunika media disebut lamina elastika interna, dan batas antara tunika media dan tunika adventisia adalah lamina elastika externa. Pada arteri yang normal tunika intima terdiri atas *monolayer cells* dan *extracellular matrix* yang dikelilingi oleh jaringan ikat, serat saraf, dan pembuluh darah kecil dari

adventisia. Tunika media mendapatkan nutrisi dan oksigen dari lumen pembuluh darah (Robbins and Cotrans, 2007).

Menurut Eroschenko (2010), pembuluh darah terdiri atas lapisan-lapisan sebagai berikut:

- a. Tunika intima (tunika interna) terdiri atas selapis sel endotel yang membatasi permukaan dalam pembuluh. Di bawah endotel adalah lapisan subendotel, terdiri atas jaringan penyambung jarang halus yang mengandung sel otot polos yang berperan untuk kontraksi pembuluh darah.
- b. Tunika media terdiri dari sel-sel otot polos yang tersusun melingkar (sirkuler). Pada arteri, tunika media dipisahkan dari tunika intima oleh suatu membrana elastik interna. Membran ini terdiri atas elastin, berlubang-lubang sehingga zat-zat dapat berdifusi melalui lubang-lubang yang terdapat dalam membran dan memberi makan sel-sel yang terletak jauh di dalam dinding pembuluh. Pada pembuluh besar, sering ditemukan membrana elastika externa yang lebih tipis yang memisahkan tunika media dari tunika adventisia yang terletak di luar.
- c. Tunika adventisia terdiri atas jaringan penyambung dengan serabut-serabut elastin. Pada pembuluh yang lebih besar, vasa vasorum (pembuluh dalam pembuluh) bercabang-cabang luas dalam tunika adventisia.

- d. Vasa vasorum memberikan metabolit-metabolit untuk tunika adventisia dan tunika media pembuluh-pembuluh besar, karena lapisan-lapisannya terlalu tebal untuk diberi makanan oleh difusi dari aliran darah.

### 2.2.2 Endotel pembuluh darah

Sel endotel melapisi bagian dalam lumen dari seluruh pembuluh darah dan berperan sebagai penghubung antara sirkulasi darah dan sel-sel otot polos pembuluh darah. Disamping berperan sebagai sawar fisik antara darah dan jaringan, sel endotel memfasilitasi berbagai fungsi yang kompleks dari sel otot polos pembuluh darah dan sel-sel di dalam kompartemen darah. Sel endotel mempunyai beberapa peranan penting diantaranya adalah mengatur resistensi vaskular, metabolisme hormon, regulasi inflamasi dan mempengaruhi pertumbuhan sel tipe lain khususnya sel otot polos. Sebagai membran *monolayer* yang selektif permeabel sel endotel mengatur pertukaran molekul baik yang berukuran besar maupun kecil yang mengenai dinding vaskular. Hubungan interendotel dapat berkurang atau hilang karena berbagai macam penyebab gangguan hemodinamik seperti hipertensi dan zat vasoaktif (Kumar *et al.*, 2007).

Berikut merupakan contoh substansi vasoaktif yang dikeluarkan oleh endotel pembuluh darah menurut Quyyumi (2006), adalah :

#### 1. Nitrit Oksida (NO)

Selama beberapa dekade, telah terbukti bahwa NO tidak hanya berperan dalam mengatur tonus vasomotor melainkan juga berperan dalam homeostasis pembuluh darah dan saraf serta proses imunologik. NO

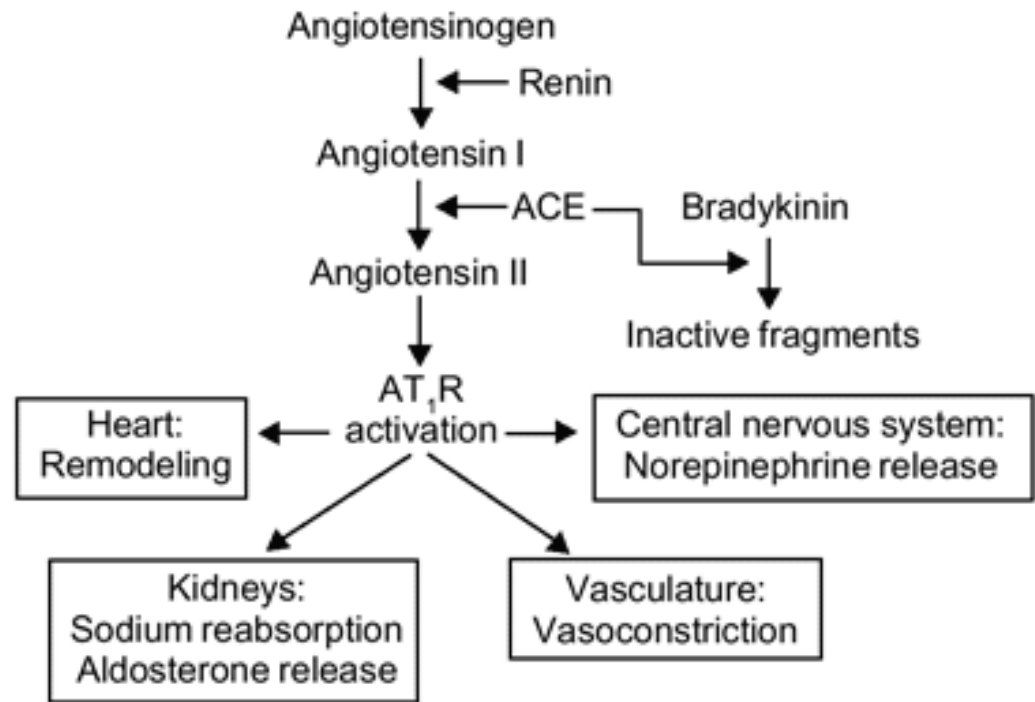
endogen diproduksi melalui perubahan asam amino L-arginine menjadi L-citrulline oleh enzim NO-synthase (NOS). NO yang dihasilkan oleh NOS tipe III di dalam endotel akan berdifusi ke dalam otot polos pembuluh darah yang akan mengaktifkan enzim *guanylate cyclase*. Bersama dengan peningkatan *Cyclic Guanosine Monophosphat* (cGMP), akan terjadi relaksasi dari otot polos pembuluh darah. Jadi hasil akhir dari peningkatan NO akan terjadi vasodilatasi.

## 2. Angiotensin

Sel endotel juga memproduksi mediator-mediator yang merangsang vasokonstriksi, yaitu endothelin, prostaglandin dan angiotensin II serta mengatur tonus pembuluh darah dengan cara mempertahankan keseimbangan produksi NO dengan produksi angiotensin II sebagai vasodilator dan vasokonstriktor, angiotensin II diproduksi oleh sel endotel pada jaringan lokal. Enzim yang mengatur produksi angiotensin II adalah *angiotensin converting enzyme* (ACE). Enzim ini bersifat proteolitik, disintesis oleh sel endotel, diekspresikan pada permukaan sel endotel dan mempunyai aktivitas di bawah pengaruh angiotensin I. Angiotensin I diproduksi melalui pemecahan dari suatu makromolekul prekursor angiotensinogen di bawah pengaruh renin, suatu enzim proteolitik yang dihasilkan oleh ginjal. Angiotensin II berikatan dan mengatur tonus otot polos pembuluh darah melalui reseptor angiotensin yang spesifik. Tergantung dari reseptor yang diaktivasi, angiotensi II dapat memberi efek regulasi terhadap berbagai aktivitas fungsional otot polos pembuluh darah,



termasuk kontraksi (vasokonstriksi), pertumbuhan, proliferasi dan diferensiasi. Secara keseluruhan, kerja dari angiotensin II berlawanan dengan kerja NO.

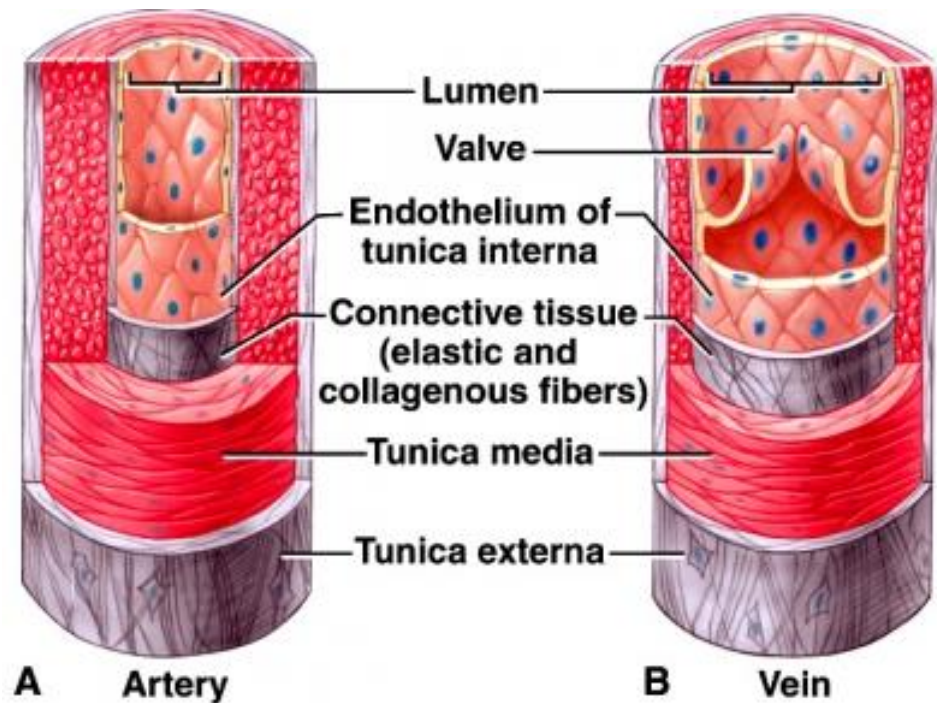


Gambar 2.3. Renin-Angiotensin System (Humma, 2009)

### 2.2.3 Otot polos pembuluh darah

Sel otot polos juga mensintesis ECM seperti kolagen, elastin, proteoglikan dan merangsang faktor pertumbuhan dan sitokin. Pada keadaan terangsang baik secara fisiologis maupun farmakologis sel otot polos pembuluh darah juga dapat bervasokonstriksi dan juga vasodilatasi. Jika terdapat injury atau kerusakan pada dinding endotel maka sel otot polos akan bermigrasi ke bagian intima untuk berproliferasi menjadi lapisan tunika intima yang baru disebut dengan neointima. Namun proliferasi otot polos yang

berlebihan mengakibatkan stenosis lumen yang dapat menghambat laju aliran darah terutama pembuluh darah kecil seperti arteri koroner (Robbins & Cotrans, 2007)

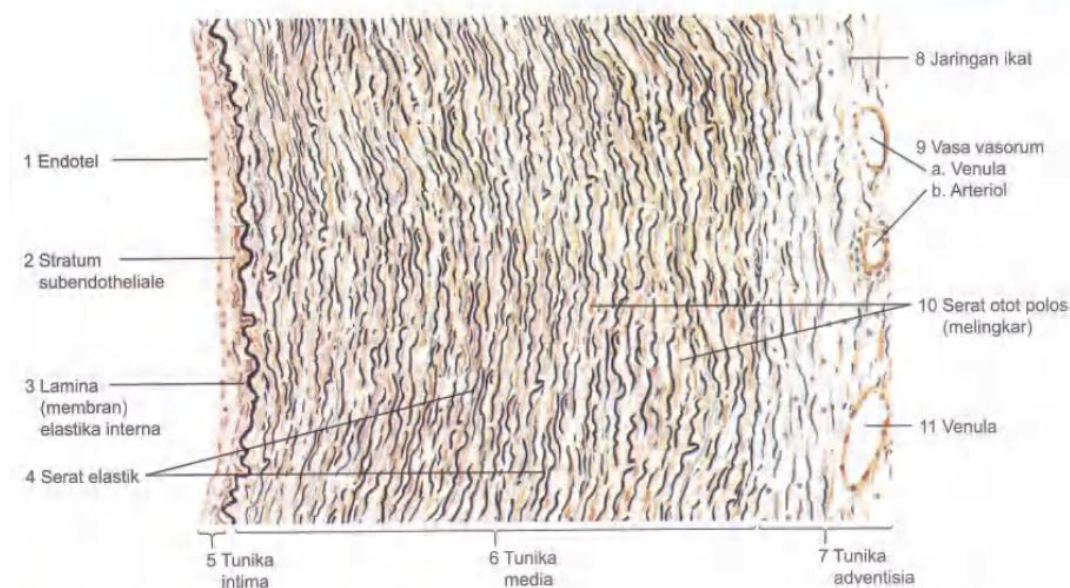


Gambar 2.4. Komponen Pembuluh Darah (Robbins and Cotrans, 2007)

#### 2.2.4 Aorta

Menurut Kumar (2007), aorta terdiri dari beberapa lapisan, yaitu:

- Tunika intima (endothelium) terdiri dari sel berbentuk poligonal selapis, subendothelium serabut elastis, kolagen, fibroblast dan sel-sel otot polos. Serabut elastis membentuk membrana elastika interna, tidak sejelas pada arteri ukuran medium, dan terlihat berlubang-lubang.
- Tunika media (membrana fenestrata) dibentuk oleh serabut elastis, sel-sel otot polos tampak pada jaringan ikat diantara membrana fenestrata.
- Tunika adventisia terdiri dari jaringan ikat longgar tipis vasa vasorum



Gambar 2.5. Dinding arteri elastik besar: aorta (potongan transversal). Pulasan: pulasan elastik. Pembesaran lemah (Eroschenko, 2010).

Dinding aorta terdiri dari tiga lapisan, yaitu: intima, media, adventisia. Bagian intima tipis, media berisi serat-serat elastik dan otot polos yang membentuk lapisan spiral yang kemudian menjadi penguat dinding aorta, sementara adventisia memasuk nutrisi untuk aorta dengan adanya arteri dan vena. Ketebalan dinding aorta normal adalah  $< 4$  mm (Gössl *et al.*, 2010).

#### 2.2.5. Arteri

Berdasarkan ukurannya, arteri dapat diklasifikasikan menjadi arteri besar atau arteri elastis, arteri ukuran sedang atau arteri muskuler, dan arteriola (Eroschenko, 2010).

a. Arteri besar (arteri elastin) termasuk aorta dan cabang-cabang besarnya.

Arteri jenis ini mempunyai sifat-sifat sebagai berikut:

- Intima, dibatasi oleh sel-sel endotel. Pada arteri besar membrana basalis subendotel kadang-kadang tidak terlihat. Membrana elastika interna tidak selalu ada.
  - Lapisan media terdiri adventisia tidak menunjukkan membrana externa, relatif tidak berkembang dan mengandung serabut-serabut elastin dan kolagen.
- b. Arteri ukuran sedang dan kecil memiliki lapisan muskuler yang tebal. Sel-sel ini bercampur dengan sejumlah serabut elastin serta kolagen dan proteoglikan.
- c. Arteriola merupakan pembuluh arteri yang paling kecil (halus), berdiameter kurang dari 0,5 mm dan relatif mempunyai lumen yang sempit. Memiliki tunika intima dengan tanpa lapisan subendotel dan umumnya tidak mempunyai membrana elastik interna. Lapisan media adalah lapisan sel-sel otot polos yang tersusun melingkar. Lapisan adventisia tipis, tidak berkembang dengan baik dan tidak menunjukkan adanya membrana elastik externa.

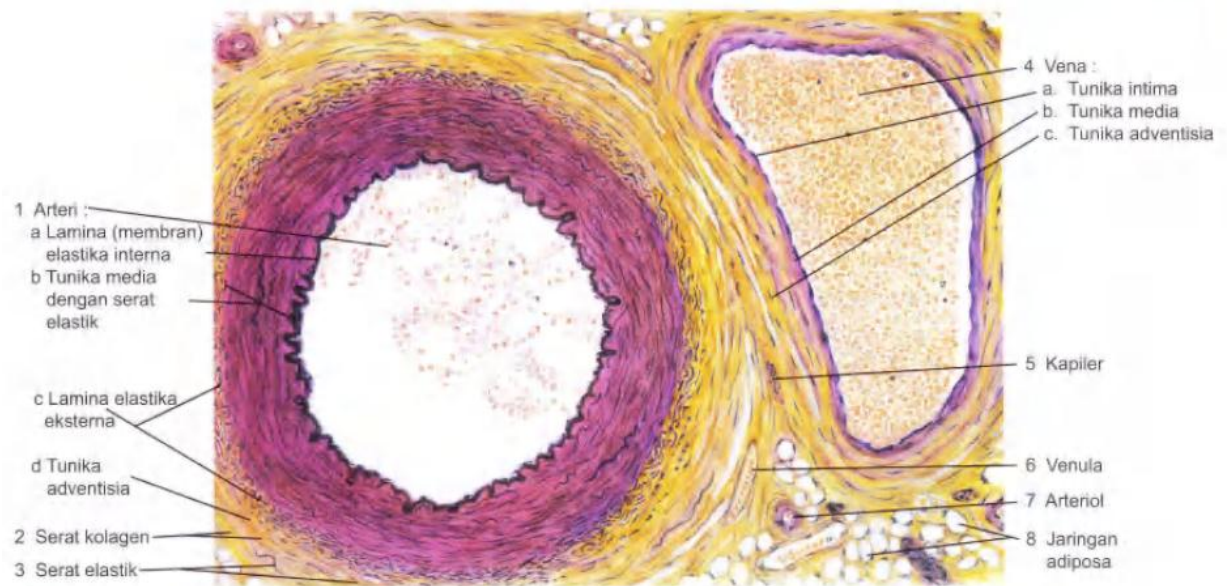
#### 2.2.6 Vena

Tunika intima terdiri dari endothelium (selnya pipih selapis) dan subendothelium (jaringan ikat tipis langsung berhubungan dengan tunika adventisia). Tunika media tidak ada. Tunika adventisia yang terdiri dari jaringan ikat longgar dengan serabut kolagen yang membentuk berkas-berkas longitudinal, sel fibroblast dan sel otot polos tampak diantaranya (Price, 2006).

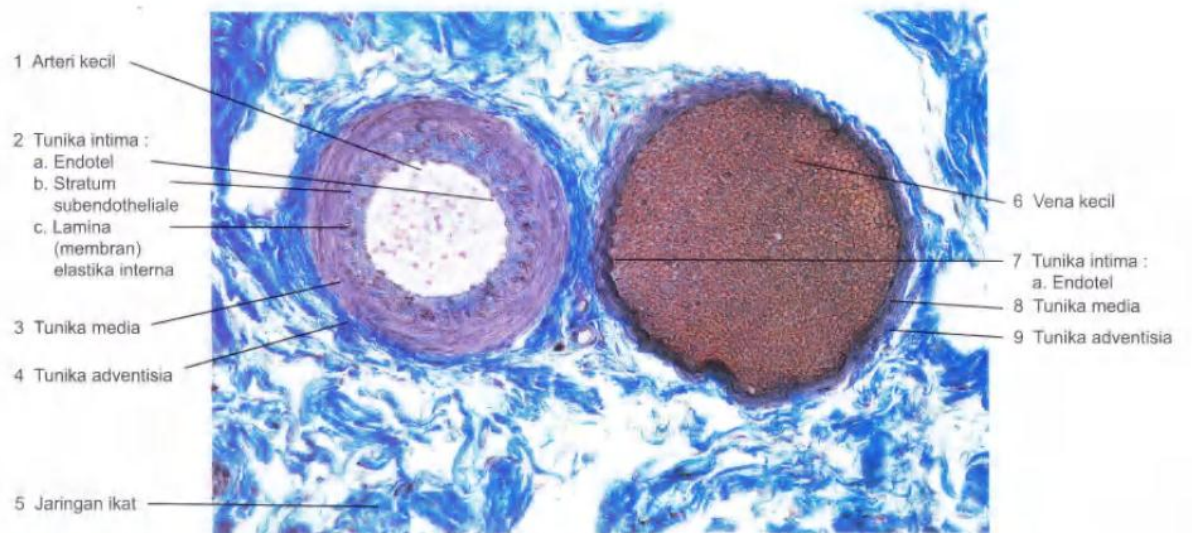
Menurut Signh (2011), vena digolongkan menjadi:

- a. Venula, garis tengah 0,2 – 1 mm, ditandai oleh tunika intima yang terdiri atas endotel, tunika media tebal yang terdiri atas lapisan sel otot polos, dan lapisan adventisia merupakan lapisan yang paling tebal, terdiri atas jaringan penyambung yang kaya akan serabut-serabut kolagen.
- b. Vena ukuran kecil atau sedang dan mempunyai garis tengah 1 – 9 mm. Tunika intima biasanya mempunyai lapisan subendotel yang tipis, tetapi hal ini pada suatu saat mungkin tidak ada. Tunika media terdiri atas berkas-berkas kecil otot polos yang bercampur dengan serabut-serabut kecil kolagen dan jala-jala halus serabut elastin. Lapisan kolagen adventisia berkembang dengan baik.
- c. Vena besar mempunyai tunika intima yang berkembang dengan baik. Tunika media jauh lebih kecil, dengan sedikit sel-sel otot polos dan banyak jaringan penyambung. Tunika adventisia adalah lapisan yang paling tebal dan pada pembuluh yang paling besar dapat mengandung berkas-berkas longitudinal otot polos. Vena ukuran-kecil atau sedang menunjukkan adanya katup-katup di dalamnya. Struktur ini terdiri atas 2 lipatan semilunaris dari lapisan dalam pembuluh yang menonjol ke dalam lumen. Mereka terdiri atas jaringan penyambung elastin dan dibatasi pada kedua sisinya oleh endotel. Katup-katup khususnya banyak pada vena anggota badan (lengan dan tungkai). Mereka mendorong darah vena ke arah jantung berkat kontraksi otot-otot rangka yang terletak di sekitar vena.





Gambar 2.6. Arteri dan vena muskular (potongan transversal). Pulasan: pulasan elastik. Pembesaran lemah (Eroschenko, 2010).



Gambar 2.7. Arteri dan vena dalam jaringan ikat padat tidak teratur di duktus deferens. Pulasan: hematoksilin besi dan biru Alcian. 64 x (Eroschenko, 2010).

### 2.2.7 Kapiler

Kapiler tersusun atas selapis sel endotel yang berasal dari mesenkim, melingkar dalam bentuk tabung, mengelilingi ruang silindris, garis tengah rata-rata kapiler berkisar dari 7 sampai 9  $\mu\text{m}$  (Price, 2006).

Menurut Kumar (2007), kapiler dapat dikelompokkan dalam 3 jenis menurut struktur dinding sel endotel.

- a. Kapiler kontinu. Susunan sel endotel rapat.
- b. Kapiler fenestrata atau perforata ditandai oleh adanya pori-pori diantara sel endotel. Kapiler perforata biasanya ditemukan dalam jaringan-jaringan dimana terjadi pertukaran-pertukaran zat dengan cepat antara jaringan dan darah, seperti yang terdapat pada ginjal, usus, dan kelenjar endokrin.
- c. Kapiler sinusoid, berkelok-kelok dan garis tengahnya sangat besar (30-40  $\mu\text{m}$ ), sirkulasi darah lambat, tidak memiliki dinding yang dibatasi kontinu oleh sel-sel endotel, tetapi terbuka pada ruang-ruang antara sel, dan adanya sel dengan dinding bulat selain sel endotel yang biasa dengan aktivitas fagositosis. Kapiler sinusoid terutama ditemukan pada hati dan organ-organ hemopoetik seperti sumsum tulang dan limpa. Struktur ini diduga bahwa pada kapiler sinusoid pertukaran antar darah dan jaringan sangat dipermudah, sehingga cairan darah dan makromolekul dapat berjalan dengan mudah bolak-balik antara kedua ruangan tersebut.

Kapiler-kapiler beranastomosis (berhubungan satu dengan lainnya) membentuk jala-jala antar arteri-arteri dan vena-vena kecil. Arteriol bercabang menjadi pembuluh-pembuluh kecil yang mempunyai lapisan otot polos yang tidak kontinyu, yang disebut metarteriol. Metarteriol bercabang

menjadi kapiler-kapiler yang membentuk jala-jala. Konstriksi metarteriol membantu mengatur, tetapi tidak menghentikan sama sekali sirkulasi dalam kapiler, dan mempertahankan perbedaan tekanan dalam dua sistem. Suatu cincin sel-sel otot polos yang disebut sfinkter, terdapat pada tempat asal kapiler dari metarteriol. Sfinkter prekapiler ini dapat menghentikan sama sekali aliran darah dalam kapiler. Seluruh jala-jala tidak berfungsi semua secara serempak, dan jumlah kapiler yang berfungsi dan terbuka tidak hanya tergantung pada keadaan kontraksi metarteriol tetapi juga pada anastomosis arteriovenosa yang memungkinkan metarteriol langsung mengosongkan darah ke dalam vena-vena kecil. Antar hubungan ini banyak sekali pada otot rangka dan kulit tangan dan kaki. Bila pembuluh-pembuluh anastomosis arteriovenosa berkontraksi, semua darah harus berjalan melalui jala-jala kapiler. Bila relaksasi, sebagian darah mengalir langsung ke vena bukan mengalir ke dalam kapiler. Sirkulasi kapiler diatur oleh rangsang syaraf dan hormon (Kumar *et al.*, 2007).

Tubuh manusia luas permukaan jala-jala kapiler mendekati  $6000\text{m}^2$ . Garis tengah totalnya kira-kira 800 kali lebih besar daripada garis tengah aorta. Suatu unit volume cairan dalam kapiler berhubungan dengan luas permukaan yang lebih besar daripada volume yang sama dalam bagian sistem lain. Aliran darah dalam aorta rata-rata  $320\text{ mm/detik}$ ; dalam kapiler sekitar  $0,3\text{ mm/detik}$ . Sistem kapiler dapat dimisalkan dengan suatu danau di mana sungai-sungai masuk dan keluar; dindingnya yang tipis dan alirannya yang





## 2.3 Metabolisme Lemak

Beberapa senyawa kimia di dalam makanan dan tubuh diklasifikasikan sebagai lipid. Lipid ini meliputi: 1) lemak netral atau trigliserida, 2) fosfolipid, 3) kolesterol, 4) beberapa lipid lain yang kurang penting. Trigliserida dipakai dalam tubuh terutama untuk menyediakan energi bagi beberapa proses metabolik, suatu fungsi yang hampir sama dengan fungsi karbohidrat. Akan tetapi, beberapa lipid terutama kolesterol, fosfolipid, dan sejumlah kecil trigliserida dipakai untuk membentuk semua membran sel dan untuk melakukan fungsi-fungsi sel yang lain (Guyton, 2012).

### 2.3.1 Transpor Lipid

Hampir seluruh lemak dalam diet, dengan pengecualian utama beberapa asam lemak rantai pendek, diabsorpsi dari usus ke dalam limfe usus. Selama pencernaan, sebagian besar trigliserida dipecah menjadi monogliserida dan asam lemak. Sebelum melalui epitel usus untuk diserap, monogliserida dan asam lemak disintesis kembali menjadi trigliserida baru yang masuk ke dalam limfe dalam bentuk droplet kecil disebut kilomikron (diameter 0,08-0,6 mikron). Sebagian besar kolesterol dan fosfolipid yang diabsorpsi dari saluran pencernaan juga masuk kilomikron. Sejumlah kecil apoprotein B diadsorpsi ke permukaan luar kilomikron untuk meningkatkan stabilitas suspensi kilomikron ke dinding pembuluh limfe. Lemak yang diserap dari makanan dan lipid, yang selain oleh usus juga disintesis oleh hati serta jaringan adipose, harus diangkut

ke berbagai jaringan dan organ tubuh untuk digunakan serta disimpan. Karena lipid bersifat tidak larut dalam air maka dibentuklah ikatan senyawa lipid non polar (triasilgliserol dan ester kolesterol) dengan lipid amfipatik (fosfolipid dan kolesterol) dan protein untuk membentuk lipoprotein yang bisa bercampur dengan air (Guyton, 2012).

Asam lemak terutama dibentuk di hati dengan glukosa makanan sebagai sumber utama karbon. Pada proses glikolisis, glukosa diubah menjadi piruvat yang masuk ke dalam mitokondria dan membentuk asetil KoA dan oksaloasetat. Kedua senyawa ini bergabung membentuk sitrat, kemudian diangkut ke sitosol. Dalam sitosol sitrat akan diurai untuk membentuk asetil KoA yang merupakan sumber utama karbon untuk reaksi yang terjadi pada kompleks asam lemak sintase. Enzim pengatur utama untuk proses ini adalah asetil KoA karboksilase, membentuk malonil KoA dari asetil KoA. Asam lemak dibentuk di dalam sel atau yang diperoleh dari makanan, digunakan oleh berbagai jaringan untuk membentuk triasilgliserol (simpanan energi) dan gliserolfosfolipid dan sfingolipid (komponen utama membran sel) (Guyton, 2012).

### 2.3.2 Kolesterol

Kolesterol terdapat pada seluruh jenis diet, dan dapat diabsorpsi dengan lambat dari saluran pencernaan ke dalam saluran limfe usus. Kolesterol sangat larut dalam lemak tetapi hanya sedikit yang larut dalam air. Kolesterol secara spesifik mampu membentuk ester dengan

asam lemak. Hampir 70% kolesterol dalam lipoprotein plasma memang dalam bentuk ester kolesterol (Guyton, 2012).

Selain kolesterol yang diabsorpsi setiap hari dari saluran pencernaan, yang disebut kolesterol eksogen, suatu jumlah yang bahkan lebih besar dibentuk di dalam sel tubuh, disebut kolesterol endogen. Pada dasarnya semua kolesterol endogen yang beredar dalam lipoprotein plasma dibentuk di hati, tetapi semua sel tubuh lain setidaknya membentuk sedikit kolesterol, yang membenarkan teori bahwa sebagian besar membran sel disusun dari kolesterol. Struktur dasar kolesterol adalah inti sterol. Inti sterol seluruhnya dibentuk dari molekul asetil KoA. Selanjutnya inti sterol dapat dimodifikasi dengan berbagai rantai samping untuk membentuk: 1) kolesterol; 2) asam kolat, yang merupakan dasar dari asam empedu yang dibentuk di hati; 3) beberapa hormon steroid penting yang disekresi oleh korteks adrenal, ovarium, dan testis (Guyton, 2012).

Prekursor untuk sintesis kolesterol adalah asetil KoA yang dapat dibentuk dari glukosa asam lemak maupun asam amino. Dua molekul asetil KoA membentuk asetoasetil KoA yang bergabung dengan molekul asetil KoA lainnya membentuk hidroksimetilglutaril KoA (HMG KoA). Reduksi HMG KoA menghasilkan mevalonat, reaksi ini menjadi penentu kecepatan pembentukan kolesterol. Mevalonat menghasilkan unit-unit isoprene yang akhirnya saling bergabung membentuk skualen.

Siklisasi skualen menghasilkan cincin steroid dan sejumlah reaksi berikutnya akan menghasilkan kolesterol (Guyton, 2012).

### 2.3.3 Pembentukan dan Fungsi Lipoprotein

Selain kilomikron, yang merupakan lipoprotein yang berukuran sangat besar, ada empat tipe utama lipoprotein yang diklasifikasikan berdasarkan densitasnya yang diukur dengan ultrasentrifugasi: 1) lipoprotein berdensitas sangat rendah (*Very Low Density Lipoproteins/ VLDL*), yang mengandung konsentrasi sedang trigliserida yang tinggi dan konsentrasi sedang kolesterol dan fosfolipid; 2) lipoprotein berdensitas sedang (*Intermediate-density Lipoproteins/ IDL*), yang berasal dari lipoprotein berdensitas sangat rendah, yang sebagian besar trigliseridanya sudah dikeluarkan, sehingga konsentrasi kolesterol dan fosfolipid meningkat; 3) lipoprotein berdensitas rendah (*Low-density Lipoproteins/ LDL*), yang berasal dari lipoprotein berdensitas sedang dengan mengeluarkan hampir semua trigliseridanya, dan menyebabkan konsentrasi kolesterol menjadi sangat tinggi dan konsentrasi fosfolipid menjadi cukup tinggi; dan 4) lipoprotein berdensitas tinggi (*High-density Lipoproteins/ HDL*), yang mengandung protein berkonsentrasi tinggi (sekitar 50%), dengan konsentrasi kolesterol dan fosfolipid yang jauh lebih kecil (Price, 2006).

Hampir semua lipoprotein dibentuk di hati, yang juga merupakan tempat sebagian kolesterol plasma, fosfolipid, dan trigliserida disintesis. Selain itu jumlah, sejumlah kecil lipoprotein berdensitas tinggi

juga disintesis di dalam epitel usus selama absorpsi asam lemak dari usus. Fungsi utama lipoprotein adalah pengangkutan komponen lipidnya di dalam darah. Lipoprotein berdensitas sangat rendah (VLDL) mengangkut trigliserida yang disintesis di dalam hati terutama ke jaringan adipose, sedangkan lipoprotein lainnya terutama penting dalam berbagai tahap transport fosfolipid dan kolesterol dari hati ke jaringan perifer atau dari jaringan perifer kembali ke hati (Guyton, 2012).

#### 2.3.4 Hiperlipidemia

Hiperlipidemia adalah gangguan lipoprotein primer bisa melibatkan kolesterol, trigliserida atau keduanya. Hiperlipidemia sekunder merupakan akibat penyakit lain, misalnya diabetes melitus, hipertiroidisme. Hiperkolesterol gangguan yang paling sering terjadi. Sekitar 5% kasus bersifat familial, tetapi sebagian besar kasus tidak diketahui penyebabnya. Terapi utama hiperlipidemia adalah modifikasi diet (Price, 2012).

Hiperlipidemia adalah tingginya kadar lemak (kolesterol, trigliserida maupun keduanya) dalam darah. Hiperlipidemia keadaan yang ditandai oleh adanya peningkatan kadar lemak darah, salah satunya dengan peningkatan nilai kolesterol  $\geq 240$  mg/dL dan dapat dipengaruhi oleh makanan yang dikonsumsi seperti makanan kaya lemak jenuh dan kolesterol. Hiperlipidemia adalah keadaan yang ditandai oleh peningkatan kadar lemak darah, biasanya dihubungkan dengan resiko terjadinya aterosklerosis atau penyakit jantung koroner (PJK).

Hiperlipidemia merupakan penyebab utama aterosklerosis. Aterosklerosis bukan suatu penyakit, melainkan adalah suatu sindrom yang disebabkan oleh berbagai keadaan yang disebut faktor resiko (Goodman dan Gilman, 2008).

## 2.4 Aterosklerosis

### 2.4.1 Definisi Aterosklerosis

Aterosklerosis berasal dari bahasa Yunani yang berarti penebalan tunika intima arteri dan penimbunan lipid yang mencirikan lesi yang khas. Secara morfologi, aterosklerosis terdiri atas lesi-lesi fokal yang terbatas pada arteri-arteri otot dan jaringan elastis berukuran besar dan sedang, seperti aorta, arteri popliteal dan femoralis, arteri karotis, arteri renalis dan arteri koronaria (Price & Wilson, 2006).

Dalam studi *the stroke prevention: assessment of risk in a community (SPARC)* yang menggunakan *trans esophageal ekokardiografi* (TEE) meneliti pada 588 pasien rata-rata umur 66 tahun. Dari hasil penelitian ditemukan sekitar 43,7% memiliki plak aterosklerosis aorta. Plak aterosklerosis pada *aorta ascendens* ditemukan sekitar 8,4% pada arkus aorta dan ditemukan plak aterosklerosis sekitar 30%, sedangkan pada *aorta descendens* ditemukan 44,9% (Kronozon, 2006).

Aterosklerosis adalah suatu penyakit yang menyerang otot polos pembuluh darah baik berukuran sedang maupun besar dengan karakteristik disfungsi endotel, inflamasi vascular, terbentuknya lemak,

kolesterol, kalsium, sel-sel debris pada tunika intima pembuluh darah. Terbentuknya bentukan tersebut dapat mengakibatkan adanya plak, remodeling pembuluh darah, obstruksi lumen baik akut maupun kronik, abnormalitas aliran darah dan kurangnya persediaan  $O_2$  pada organ target (Price & Wilson, 2006).

Aterosklerosis dapat mengenai semua pembuluh darah sedang dan besar, namun yang paling sering adalah aorta, pembuluh koroner dan pembuluh darah otak, sehingga infark miokard dan infark otak merupakan dua akibat utama proses ini. Proses aterosklerosis dimulai sejak usia muda berjalan perlahan dan jika tidak terdapat faktor risiko yang mempercepat proses ini, aterosklerosis tidak akan muncul sebagai penyakit sampai usia pertengahan atau lebih (Robbins dan Cotrans, 2007).

Plak aterosklerosis terdiri dari lesi yang berawal di dalam tunika intima, memiliki inti lemak (terutama kolesterol dan ester kolesterol) serta dilapisi oleh selaput fibrosa putih yang padat. Ukuran plak yang menempel di lumen arteri bervariasi dari garis tengah 0,3 sampai 1,5 cm, tetapi kadang-kadang menyatu membentuk massa yang lebih besar (Robbins dan Cotrans, 2007).

#### 2.4.2 Etiologi Aterosklerosis

Aterosklerosis disebabkan oleh adanya penimbunan lipid di lumen arteri koronaria sehingga secara progresif mempersempit lumen arteri tersebut dan bila hal ini terus berlanjut, maka dapat menurunkan kemampuan pembuluh darah untuk berdilatasi. Dengan demikian,

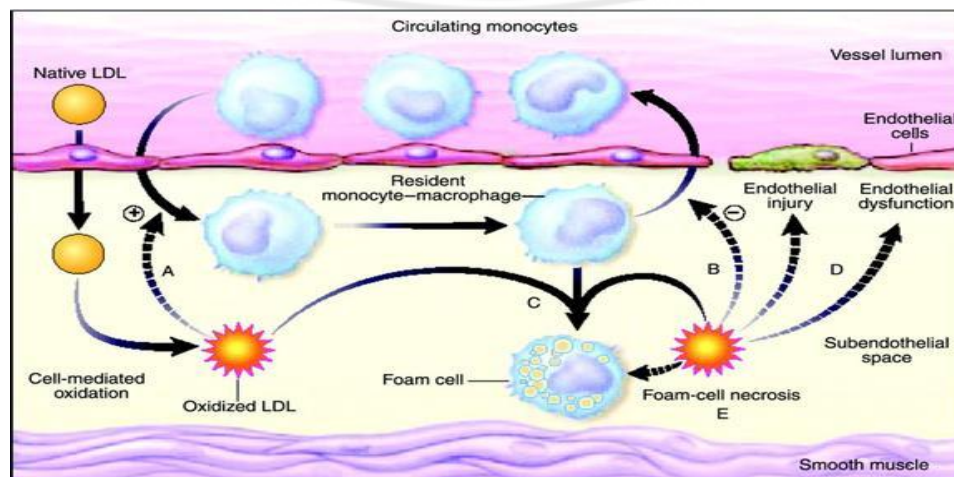


keseimbangan penyedia dan kebutuhan oksigen menjadi tidak stabil sehingga membahayakan miokardium yang terletak sebelah distal daerah lesi (Daniels, 2008).

#### 2.4.3 Faktor Resiko Aterosklerosis

Tingkat prevalensi dari aterosklerosis dan IHD (Ischemic Heart Disease) baik bagi individu maupun grup tergantung dari beberapa faktor resiko beberapa faktor resiko tersebut kurang terkontrol karena faktor kebiasaan dan faktor resiko lainnya adalah penentu yang tidak dapat dirubah. Faktor resiko yang tidak dapat di rubah antara lain adalah usia, jenis kelamin ( pada umumnya pria), riwayat keluarga, dan kelainan genetik dan faktor resiko yang dapat dimodifikasi atau di rubah antara lain adalah hiperlipidemia, hipertensi, merokok, diabetes dan C-reactive protein (Price & Wilson ,2006).

#### 2.4.4 Mekanisme Terjadinya Aterosklerosis



Gambar 2.9. Proses Terjadinya Regresi Plak Aterosklerosis (Braunwald *et al*, 2007).

Fase awal terjadinya aterosklerosis dimulai adanya cedera endotel baik kronis maupun repetitif yang dimana dapat menyebabkan disfungsi dari endotel. Berbagai macam etiologi yang dapat menyebabkan cedera diantaranya adalah racun dari asap rokok, agen infeksius, *homocysteine*. Namun 2 hal yang paling utama yang dapat menyebabkan disfungsi endotel adalah adanya gangguan hemodinamik dan hiperkolestroemia (Robin dan Cotrans, 2007).

Adanya hiperkolestroemia dapat membuat jejas pada sel endotel melalui peningkatan dari *ROS (Reactive Oxygen Species)*. Dimana efeknya adalah peningkatan oksigen radikal bebas yang berarti meningkatkan stres lokal pada sel endotel (Robin dan Cotrans, 2007).

Akumulasi monosit terjadi pada fase awal aterosklerosis dimana sel inflamasi dan chemical mediatorsnya merangsang molekul-molekul adhesi yang memelopori adhesi leukosit. *Vascular Cell Adhesion Molecule 1 (VCAM 1)* mengikat monosit dan sel T. Setelah sel-sel tersebut tertarik menuju endothelium, sel-sel tersebut berpindah menuju tunika intima atas pengaruh *IL-1* dan *TNF  $\alpha$* . Selain itu terdapat juga pengaruh dari *Monocyte Chemoattractant Protein 1 (MCP-1)* yang secara langsung merangsang adhesi monosit menuju sel endotel (Fauci *et al*, 2008).

Ketika mencapai tunika intima monosit bertransformasi menjadi makrofag dan memfagosit lipoprotein termasuk LDL yang teroksidasi melalui *Receptor-Mediated Endocytosis*. Dimana akumulasi

oksidasi LDL dalam makrofag akan membentuk suatu Foam Cell. Dalam jangka panjang akumulasi Foam Cell tersebut akan merangsang  $\text{TNF } \alpha$  sehingga meningkatkan adhesi leukosit dan produksi kemokin yang berakibat pada terjadinya perekrutan *Mononuclear Inflammatory Cell*. Aktivasi dari makrofag juga meningkatkan produksi ROS yang akan menambah jumlah LDL teroksidasi. Adanya T limfosit didalam tunika intima yang berinteraksi dengan makrofag dapat memicu terjadinya fase inflamasi kronis karena adanya interaksi tersebut mengaktivasi sitokin pro inflamatori seperti interferon  $\gamma$  yang dapat memicu terjadinya fase inflamasi kronis. Leukosit yang teraktivasi dan dinding sel pembuluh darah mensekresi factor pertumbuhan untuk meningkatkan proliferasi *SMC* dan sintesis *ECM* (Robin dan Cotrans,2007).

Regresi plak berawal dari adanya peningkatan konsentrasi HDL dan penurunan fraksi LDL dan hal tersebut menunjukkan hasil regresi plak secara signifikan. Mekanisme regresi plak atheroma terdiri atas 3 tahap yaitu retensi, respond dan regresi. Masing-masing memegang peranan penting dalam menentukan kecepatan regresi plak. (Robin dan Cotrans,2007).

Fase retensi terjadi retensi LDL dari sub endothelial space menuju lumen yang diperantarai oleh SMase, dan LDL berubah menjadi IDL kemudian sVLDL dan kemudian diangkut menuju hati, adanya retensi tersebut menimbulkan respon pada migrasi SMC dimana *fibrous cap* yang telah terbentuk lama kelamaan meregresi/hilang, sel busa yang

terisi dengan oksidasi LDL terurai dan bersama-sama dengan apoA, HDL merangsang makrofag untuk berfungsi secara normal dan bermigrasi menuju limfonodi. Sel-sel lemak yang berada dalam fibrous cap berubah menjadi sel debris dan difagosit oleh makrofag sehingga plak ateroma teregresi dengan baik (Williams *et al*,2008).

## 2.5. Tikus Putih

Menurut Krinke (2006) klasifikasi Tikus putih (*Rattus norvegicus*) adalah:

Kingdom	: Animalia
Divisi	: Chordata
Kelas	: Mammalia
Ordo	: Rodentia
Famili	: Muridae
Subfamili	: Murinae
Genus	: Rattus
Spesies	: <i>Rattus norvegicus</i> L.



Gambar 2.10. Tikus Putih (*Rattus norvegicus strain wistar* ) (Krinke,2006)

Lebih dari 90% dari semua hewan uji yang digunakan di dalam berbagai penelitian adalah binatang pengerat, terutama mencit (*Mus musculus* L.) dan tikus (*Rattus norvegicus* L.). Hal ini disebabkan karena secara genetik, manusia dan kedua hewan uji tersebut mempunyai banyak sekali kemiripan. Terdapat beberapa galur tikus yang sering digunakan dalam penelitian. Galur-galur tersebut antara lain : Wistar, Sprague-Dawley, Long Evans, dan Holdzman. Jenis mencit dan tikus yang paling umum digunakan adalah jenis albino galur Sprague Dawley dan galur Wistar (Wolfenshon dan Lloyd, 2013). Jika dibandingkan dengan tikus liar, tikus putih relatif lebih cepat pertumbuhannya dan lebih cepat menjadi dewasa, tidak memperlihatkan perkawinan musiman dan umumnya lebih mudah dan lebih cepat berkembang biak dengan berat tikus dewasa antara 200- 250 gr pada usia 2- 3 bulan (Harjana, 2009)

Tabel 2.3. Nilai rata – rata dari diameter aorta bagian tunika intima media dari marmut dan tikus (Josaine et al, 2004)

Segmen Aorta	Marmut	Tikus
Ascending thoracic	2.0 + 0.22	1.6 + 0.32
Descending thoracic	1.5 + 0.09	1.4 + 0.15
Descending thoracic	1.1 + 0.05	1.2 + 0.12